



Pemberian Teh Rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn), Simvastatin dan Profil Lipid serta Serum ApoB pada Tikus Hiperkolesterolemi

Enny Probosari *, Hertanto WS **, Niken Puruhita **

ABSTRACT

Consumption of roselle tea and simvastatin, lipid profile and apoB serum in hypercholesterolemic rats

Background: Roselle is commonly used as herbal beverages in Indonesian that is known have a hypocholesterolemic effect. The study was conducted to determine the efficacy of roselle tea compared to simvastatin on lipid profile and apo B of hypercholesterolemic rats.

Methods: This study was an animal experimental with randomized pre test post test control design. Sixteen hypercholesterolemic male wistar rats of 15 week-aged were divided into 3 groups: control groups (K) received normal feeding and water ad libitum, group P1 received normal feeding, water ad libitum and roselle tea 4.5 ml twice a day, group P2 received normal feeding, water ad libitum and simvastatin 0.4 mg daily. Blood samples were collected at baseline and 30 days after administration of roselle tea or simvastatin for the measurement of serum lipids and apoB using ELISA.

Results: Administration of roselle tea 1.37gram twice a day decreased triglycerid concentrations from 81.7mg/dl±43.13 to 26.5mg/dl±13.92 ($p=0.038$), but increased total cholesterol concentrations from 62.1mg/dl±4.25 to 91.9mg/dl±11.74 ($p=0.001$). Administration of 0.4mg simvastatin didn't decreased triglycerid concentrations (50.9mg/dl±55.95 to 67.9mg/dl±3.07, $p=0.207$), total cholesterol concentrations (67.9mg/dl±3.07 to 74.2mg/dl±10.65, $p=0.146$), LDL cholesterol concentrations (156.8mg/dl±291.9 to 34.0mg/dl±30.06, $p=0.686$) nor increased HDL cholesterol concentration (58.1mg/dl±12.73 to 60.5mg/dl±8.61, $p=0.674$).

Conclusion: Intake of 1.37 gram rosella tea twice a day decreases triglycerid more effective than simvastatin. Administration of roselle tea and simvastatin are not effective to reduce LDL cholesterol concentrations and apoB concentrations, nor increased HDL cholesterol concentrations.

Keywords: Lipid profile, apoB, roselle, simvastatin

ABSTRAK

Latar belakang: Teh rosela merupakan salah satu bahan minuman yang diketahui mempunyai efek menurunkan kadar kolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas pemberian teh rosela dibandingkan simvastatin terhadap profil lipid dan apolipoprotein B pada tikus hiperkolesterolemi.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan desain pre-post-test dengan kelompok kontrol. Enam belas tikus putih jantan galur wistar hiperkolesterolemi, usia 15 minggu, dibagi menjadi kelompok kontrol (K) hanya diberi pakan standar dan minum ad libitum, kelompok perlakuan 1 (P1) diberi pakan standar minum ad libitum, seduhan rosela 2x4,5ml per hari dan kelompok perlakuan 2 (P2) diberi pakan standar minum ad libitum dan simvastatin 0,4mg per hari, selama 30 hari. Pada awal dan akhir perlakuan diambil serum darah untuk mengetahui kadar trigliserid, kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, sedangkan kadar apo B diukur pada akhir penelitian menggunakan metode ELISA.

Hasil: Pemberian teh rosela (kelompok P1) menurunkan kadar trigliserid dari 81,7mg/dl±43,13 menjadi 26,5mg/dl±13,92 ($p=0,038$) setelah perlakuan, namun kadar kolesterol totalnya meningkat dari 62,1mg/dl±4,25 menjadi 91,9mg/dl±11,74 ($p=0,001$) setelah perlakuan. Pemberian 0,4mg simvastatin tidak menurunkan kadar trigliserid (50,9mg/dl±55,95 menjadi 67,9mg/dl±3,07, $p=0,207$), tidak menurunkan kadar kolesterol total (67,9mg/dl±3,07 menjadi 74,2mg/dl±10,65, $p=0,146$), tidak menurunkan kadar kolesterol LDL (156,8mg/dl±291,9 menjadi 34,0mg/dl±30,06, $p=0,686$) dan tidak meningkatkan kadar kolesterol HDL (58,1mg/dl±12,73 menjadi 60,5mg/dl±8,61, $p=0,674$).

* Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo 14 Semarang

** Bagian/SMF Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo 18 Semarang

Simpulan: Pemberian teh rosela dengan berat rata-rata 1,37 gram yang dikonsumsi dua kali per hari lebih efektif dalam menurunkan kadar trigliserid serum tikus hiperkolesterolemi dibandingkan pemberian 0,4mg simvastatin. Pemberian teh

rosela dosis lazim dan pemberian simvastatin dosis 0,4mg sama tidak efektifnya dalam menurunkan kadar kolesterol LDL, kadar apolipoprotein B dan meningkatkan kadar kolesterol HDL.

PENDAHULUAN

Menurut hasil riset kesehatan dasar nasional tahun 2007 penyebab kematian utama di Indonesia adalah stroke. Prevalensi stroke di Indonesia pada tahun 2007 yaitu 0,8% dan penyakit jantung 7,2%. Prevalensi penyakit jantung propinsi Jawa Tengah berada di atas rata-rata nasional yaitu 8,4%.¹ Menurut data WHO pada tahun 2005 bahwa faktor risiko utama dari penyakit kardiovaskuler tersebut adalah dislipidemia. Dislipidemia merupakan suatu keadaan terjadinya peningkatan dan penurunan fraksi lemak darah yang ditandai dengan peningkatan kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan penurunan kolesterol HDL dari nilai normalnya. Dislipidemia sering dihubungkan dengan aterosklerosis yang merupakan penyebab utama dari penyakit jantung koroner.^{2,3}

Peningkatan kolesterol LDL akan meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis. *American heart association* (AHA), merekomendasikan penurunan kadar kolesterol LDL sebagai target primer dalam pencegahan penyakit kardiovaskuler.⁴ Parameter lain yang akhir-akhir ini juga digunakan untuk memprediksi timbulnya penyakit kardiovaskuler adalah apolipoprotein. Penelitian dengan membandingkan beberapa parameter lipid untuk memprediksi penyakit kardiovaskuler mendapatkan kesimpulan bahwa kadar apolipoprotein B merupakan prediktor penyakit kardiovaskuler yang lebih baik daripada parameter lipid yang lain.⁵

Tindakan preventif yang paling penting dilakukan adalah mengonsumsi diet rendah lemak, dan bagi mereka yang memiliki kadar kolesterol yang tinggi memerlukan pengobatan dan diet rendah lemak. Salah satu obat yang selama ini menjadi pilihan adalah golongan statin. Golongan statin ini menurunkan kadar kolesterol dengan cara menghambat kerja enzim *3-hydroxy 3 methyl glutaryl coenzyme A* (HMG CoA) reduktase pada sintesis kolesterol di hati.⁶ Dosis terapi statin pada pasien dengan hiperkolesterolemia adalah 10-40 mg per hari. *Heart protection study* (HPS) mengemukakan bahwa simvastatin memperlihatkan efek yang paling optimal berada pada dosis 20 mg per hari. Penggunaan statin dalam jangka panjang dilaporkan memiliki efek samping munculnya miopati dan gagal ginjal, sehingga pemakaian obat ini tetap harus dalam pengawasan.⁷

Kecenderungan masyarakat Indonesia saat ini adalah memilih pemanfaatan produk-produk alami yang diyakini melindungi tubuh dari berbagai penyakit karena

cenderung tidak memiliki efek samping. Salah satu bahan alami yang dewasa ini digemari masyarakat adalah mengonsumsi teh yang berasal dari rosela. Penelitian yang dilakukan Carvajal-Zarrabal dan Hirunpanich membuktikan bahwa ekstrak rosela mampu memperbaiki profil lipid.^{8,9}

Kelopak rosela mengandung beberapa senyawa kimia yang diperlukan oleh tubuh yaitu campuran asam sitrat dan asam malat, *anthocyanin hydroxyflavone* dan *hibiscin*, vitamin C dan asam amino. Dosis penggunaan teh kelopak rosela yang lazim adalah dengan cara menyeduh 3-5 kelopak bunga rosela kering dengan 250 ml air mendidih, dikonsumsi 2 kali sehari.¹⁰

Penelitian ilmiah yang meneliti tentang pengaruh konsumsi rosela terhadap profil lipid masih terbatas. Penelitian yang sudah ada sebagian besar menggunakan ekstrak rosela, sedangkan masyarakat pada umumnya mengonsumsi rosela dengan cara diseduh seperti membuat teh. Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti ingin mengetahui sejauh mana pengaruh teh rosela dapat memperbaiki profil lipid dan kadar apolipoprotein B yang dibandingkan dengan terapi simvastatin.

METODE

Pemeliharaan dan perlakuan terhadap hewan coba dilaksanakan di Laboratorium Biologi, Universitas Negeri Semarang selama dua bulan. Pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserid dilakukan di laboratorium kimia, Universitas Negeri Semarang, sedangkan pemeriksaan kadar apolipoprotein B dilakukan di Laboratorium GAKI, Semarang.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *pre test post test* dengan kelompok kontrol (*randomized pre test post test control design*). Jumlah sampel yang digunakan berdasarkan ketentuan dari WHO adalah jumlah sampel minimal 5 pada tiap kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil pemberian makanan tinggi lemak tinggi kolesterol pada 18 tikus, didapatkan sampel dengan hiperkolesterolemia sebanyak 16 ekor. Penelitian ini menggunakan 6 ekor tikus pada kelompok rosela sedangkan pada kelompok kontrol dan kelompok simvastatin menggunakan 5 ekor tikus, mengingat tikus yang diberikan perlakuan rosela kemungkinan mempunyai risiko *drop out* yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol maupun kelompok simvastatin.^{11,12} Kriteria inklusi: galur wistar, jenis kelamin jantan, usia 15 minggu, berat badan 150-

220 gr, sehat, kadar kolesterol total >54 mg/dl, selama 3 hari tidak mengalami penurunan berat badan, sehingga berat total tidak di bawah 150 gram. Kriteria eksklusi: tikus mati sebelum tiba waktu observasi sesudah perlakuan, perilaku berubah (tidak mau makan, lemas, tidak lincah).

Pakan standar rodentia dibuat berdasarkan standar, yang terdiri dari jagung kuning, bungkil kacang kedelai, dedak padi, tepung ikan, terigu, tepung gluten, dikalsium phosphate, garam, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, niasin, kalsium D panthethonat, kolin, klorida, dan campuran mineral. Pakan tinggi lemak tinggi kolesterol dibuat dengan menambahkan minyak babi pada pakan standar. Analisis profil lipid digunakan reagen kit trigliserida, kolesterol, dan HDL kolesterol dari dyasis, sedangkan untuk kadar apoB digunakan reagen Elisa kit dari Assaypro.

Tikus diberi pakan tinggi lemak tinggi kolesterol selama 12 hari, selanjutnya pada hari ke-13 diambil sampel darahnya melalui plexus retroorbitalis sebanyak 1 ml. Tikus dengan hiperkolesterolemia dibagi secara acak menjadi 3 kelompok, terdiri dari 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan, yaitu: kelompok kontrol (K) diberi pakan standar dan air minum adlibitum selama 30 hari, kelompok perlakuan I (P1) diberi pakan standar, air minum dan teh rosela dengan dosis 2x4,5 ml (setiap pagi dan siang) selama 30 hari. Teh rosela dibuat dengan cara 4 (empat) kelopak kering bunga rosela dengan berat rata-rata 1,37 gram diseduh dalam 250 ml air mendidih, didiamkan selama 15 menit, diambil airnya dan diberikan kepada kelompok perlakuan 4,5 ml per kali melalui sonde lambung. Dosis pemberian pada tikus tersebut didasarkan pada konversi dosis manusia dewasa.¹³ Dosis pemberian teh rosela adalah didasarkan pada dosis lazim. Dosis lazim (*usual doses*), merupakan petunjuk yang tidak mengikat tetapi digunakan sebagai pedoman umum (dosis yang biasa/umum digunakan). Kelompok perlakuan II (P2) diberi obat simvastatin produksi dexamedica, dengan dosis 0,4 mg per hari selama 30 hari. Dosis terapi pemberian simvastatin pada manusia adalah 20-80 mg/hari. Bila 20 mg simvastatin pada manusia dikonversi terhadap dosis tikus yaitu 0,4 mg/hari yang dibuat dengan pelarutan dalam metil selulosa dan diberikan melalui sonde lambung. Hari

ke-31 semua kelompok diambil kembali sampel darahnya dari pembuluh darah retroorbitalis untuk dianalisis kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, trigliserida dan apolipoprotein B.

Data yang telah terkumpul dianalisis secara statistik dengan bantuan program SPSS 11.5. Untuk uji normalitas data digunakan uji *Saphiro Wilks*. Data yang berdistribusi normal yaitu kadar trigliserid, kolesterol total dan kolesterol HDL dilakukan uji *Anova*. Untuk data yang berdistribusi tidak normal yaitu kadar kolesterol LDL dan apo B dilakukan uji *Kruskal-Wallis*. Uji sebelum dan sesudah pada tiap kelompok dengan distribusi normal dilakukan uji t untuk kelompok berpasangan sedangkan pada kelompok dengan distribusi yang tidak normal digunakan uji *Wilcoxon*. Nilai signifikansi dalam penelitian dengan hasil analisis $p < 0,05$.

HASIL

Enam belas ekor tikus diacak menjadi tiga kelompok yaitu kelompok kontrol (K) dengan jumlah sampel 5 ekor tikus yang diberi pakan standar dan minum adlibitum, kelompok perlakuan I (P1) dengan jumlah sampel 6 ekor tikus diberi pakan standar dan teh kelopak bunga *Hibiscus sabdariffa* L. dengan dosis 2x4,5 ml/hari, sedangkan kelompok perlakuan II (P2) dengan jumlah sampel 5 ekor tikus yang diberi pakan standar dan simvastatin dosis 0,4 mg per hari. Profil lipid sebelum dan setelah perlakuan menurut kelompok disajikan pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Data apo B tidak dapat disajikan pada karakteristik awal karena alat di laboratorium tempat pemeriksaan apoB awal hanya bisa mendeteksi kadar apoB lebih besar dari 10 mg/dl sedangkan seluruh sampel penelitian memiliki kadar apoB kurang dari 10 mg/dl.

Rerata kadar trigliserid pada semua kelompok mengalami penurunan setelah perlakuan. Penurunan terbesar ditunjukkan pada kelompok P1 dengan nilai $p=0,038$ ($p < 0,05$). Hasil uji beda antar kelompok menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kadar trigliserid yang bermakna antara ketiga kelompok dengan nilai $p=0,505$.

Besarnya peningkatan rerata kadar kolesterol total pada kelompok P1 bermakna dengan nilai $p=0,001$ ($p < 0,05$).

Tabel 1. Profil lipid tikus hiperkolesterolemi sebelum perlakuan menurut kelompok (n=16)

Kelompok	Sebelum perlakuan rerata (mg/dl) \pm SB			
	TG	Kol	LDL	HDL
Kontrol (K)	49,3 \pm 21,00	64,3 \pm 11,52	83,2 \pm 42,30	66,2 \pm 1,80
Rosela (P1)	81,7 \pm 43,13	62,1 \pm 13,93	168,4 \pm 166,42	57,7 \pm 8,46
Simvastatin (P2)	50,9 \pm 55,95	67,9 \pm 3,07	156,7 \pm 291,87	58,1 \pm 12,76

Keterangan: TG=trigliserid, Kol=kolesterol total, LDL=kolesterol LDL, HDL=kolesterol HDL

Tabel 2. Profil lipid tikus hiperkolesterolemi setelah perlakuan, kadar ApoB setelah perlakuan (n=16)

Kelompok	Setelah perlakuan rerata (mg/dl) \pm SB				
	TG	Kol	LDL	HDL	ApoB
Kontrol (K)	28,1 \pm 7,48	76,9 \pm 15,27	109,1 \pm 104,87	58,3 \pm 6,31	0,3 \pm 0,35
Rosela (P1)	26,5 \pm 13,93	91,9 \pm 11,74	106,5 \pm 107,79	71,9 \pm 11,80	0,1 \pm 0,06
Simvastatin (P2)	11,6 \pm 5,81	74,2 \pm 10,65	33,97 \pm 30,06	60,5 \pm 8,62	0,2 \pm 0,08

Keterangan : ApoB=apolipoprotein B

Tabel 3. Kadar trigliserid sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok

Kelompok	Rerata (mg/dl) \pm SB Sebelum perlakuan	Rerata (mg/dl) \pm SB Setelah perlakuan	delta	T	p
Kontrol (K)	49,3 \pm 20,99	28,1 \pm 7,48	-21,2	1,765	0,152
Rosela (P1)	81,7 \pm 43,13	26,5 \pm 13,92	-55,2	2,806	0,038
Simvastatin (P2)	51,0 \pm 55,95	11,6 \pm 5,80	-39,4	1,503	0,207

Uji t berpasangan

Tabel 4. Kadar kolesterol total sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok

Kelompok	Rerata (mg/dl) \pm SB Sebelum perlakuan	Rerata (mg/dl) \pm SB Setelah perlakuan	delta	T	p
Kontrol (K)	64,2 \pm 11,57	76,9 \pm 15,26	12,7	-1,417	0,229
Rosela (P1)	62,1 \pm 4,25	91,9 \pm 11,74	29,8	-7,676	0,001
Simvastatin (P2)	67,9 \pm 3,07	74,2 \pm 10,65	6,3	-1,803	0,146

Uji t berpasangan

Tabel 5. Kadar kolesterol LDL sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok

Kelompok	Rerata (mg/dl) \pm SB Sebelum perlakuan	Rerata (mg/dl) \pm SB Setelah perlakuan	delta	Z	p
Kontrol (K)	83,2 \pm 42,30	109,1 \pm 104,87	25,9	-0,674	0,500
Rosela (P1)	168,4 \pm 166,36	106,5 \pm 107,79	-61,9	-0,314	0,753
Simvastatin (P2)	156,8 \pm 291,9	34,0 \pm 30,06	-122,8	-0,405	0,686

Uji Wilcoxon

Tabel 6. Kadar kolesterol HDL sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok

Kelompok	Rerata (mg/dl) \pm SB Sebelum perlakuan	Rerata (mg/dl) \pm SB Setelah perlakuan	delta	T	p
Kontrol (K)	66,2 \pm 1,79	58,3 \pm 6,30	-7,9	2,499	0,067
Rosela (P1)	57,7 \pm 8,46	71,9 \pm 11,80	14,2	-2,358	0,065
Simvastatin (P2)	58,1 \pm 12,73	60,5 \pm 8,61	2,4	-0,453	0,674

Uji t berpasangan

Tabel 7. Kadar ApoB setelah perlakuan pada semua kelompok

Kelompok	Rerata (mg/dl) \pm SB		p
	Sebelum perlakuan	Setelah perlakuan	
Kontrol (K)	-	0,3 \pm 0,35	0,196
Rosela (P1)	-	0,1 \pm 0,06	
Simvastatin (P2)	-	0,2 \pm 0,08	

(-) Kadar ApoB <10 mg/dl; uji *Kruskal-Wallis*

Hasil uji beda yang dilakukan pada ketiga kelompok menunjukkan terdapat perbedaan kadar kolesterol yang bermakna dengan nilai $p=0,030$ ($p<0,05$).

Rerata kadar kolesterol HDL pada kelompok kontrol mengalami penurunan setelah perlakuan. Sebaliknya pada kelompok P1 dan kelompok P2 mengalami peningkatan rerata kadar kolesterol HDL setelah perlakuan dibandingkan dengan sebelum perlakuan.

Tabel 7 menunjukkan rerata apoB setelah pemberian rosela pada semua kelompok dan hasil uji beda antara ketiga kelompok tersebut tidak terdapat perbedaan kadar apoB, dengan $p=0,196$.

PEMBAHASAN

Perubahan kadar trigliserid hanya terdapat pada kelompok P1, dimana tikus yang diberikan perlakuan dengan rosela mengalami penurunan kadar trigliserid secara bermakna. Penurunan ini sejalan dengan penelitian pada tikus yang diberikan diet tambahan rosela 2,5% menunjukkan penurunan kadar trigliserid dalam serum darah.¹⁴ Penelitian yang memberikan ekstrak rosela dengan kadar 5%, 10% dan 15% pada tikus mendapatkan kadar trigliserid lebih rendah pada semua kelompok rosela dibandingkan kelompok kontrol.⁸ Penurunan ini diduga karena salah satu kandungan kelopak rosela berupa asam hidroksisitat (asam hibiscus) setelah berada di kolon akan ditransformasi oleh bakteri kolon yang menyebabkan ekskresi trigliserid meningkat sehingga kadarnya dalam darah menurun.^{8,14,15}

Penelitian yang dilakukan pada tikus yang diberikan ekstrak etanol rosela dengan kadar yang berbeda selama 4 minggu, mendapatkan kesimpulan bahwa kadar trigliserid mengalami penurunan yang bermakna ($p<0,05$) pada semua kelompok dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penurunan kadar tersebut diduga karena adanya mekanisme inhibisi pada sintesis trigliserid.⁸ Penurunan kadar trigliserid secara signifikan juga terjadi pada kelompok tikus yang diberi ekstrak rosela 500 mg/kg yaitu sebesar 33% dan pada kelompok tikus yang diberi ekstrak rosela 1000 mg/kg yaitu sebesar 28%. Penelitian tersebut juga membuktikan adanya aktivitas antioksidan rosela yang ditunjukkan melalui penurunan formasi *thiobarbituric acid reactive substance* (TBARs). Mekanisme antioksidan dan hipokolesterolemik rosela pada penelitian tersebut belum bisa dijelaskan.¹⁶

Mekanisme lain yang diduga dapat menurunkan kadar trigliserid adalah melalui pengaruh polifenol terhadap penurunan aktivitas *mikrosomal transfer protein* (MTP). MTP merupakan enzim yang mengkatalisa transport trigliserid, ester kolesterol dan phospholipid antar membran. Trigliserid yang disintesis pada membran

retikulum endoplasma akan ditranspor menuju partikel-partikel lipoprotein yang dihasilkan dalam retikulum endoplasma. Penghambatan pada enzim MTP akan menyebabkan trigliserid yang ditranspor terhambat sehingga kadarnya dalam plasma menjadi berkurang.¹⁷ Mekanisme bagaimana rosela mampu mempengaruhi kadar trigliserid masih belum bisa dipastikan.

Pengaruh simvastatin terhadap kadar trigliserid pada penelitian ini tidak menunjukkan adanya penurunan. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Iran yang membuktikan adanya penurunan kadar trigliserid yang bermakna pada tikus wistar. Perbedaan penelitian tersebut dengan penelitian ini adalah penelitian tersebut menggunakan dosis yang lebih tinggi yaitu 25, 50 dan 100 mg/kg, sedangkan penelitian ini menggunakan dosis 0,4 mg/hari. Perbedaan yang lain adalah penelitian di Iran menggunakan waktu pemberian obat lebih panjang hingga 60 hari, sedangkan penelitian ini terbatas 30 hari.¹⁸ Penurunan diduga karena konsekuensi dari penghambatan simvastatin pada HMG CoA reduktase sehingga ikut menghambat aktivitas lipase. Akibat hambatan tersebut diduga menyebabkan penurunan lipase mRNA. Teori lain yang juga diduga menjadi alasan penurunan kadar trigliserid adalah pengaruh penghambatan simvastatin terhadap *diacyl-glycerol acyl-transferase* pada sitoplasma yang berfungsi mengkatalisis reaksi akhir sintesis trigliserid di hati.¹⁸

Kadar kolesterol total pada kelompok P1 setelah perlakuan mengalami peningkatan tertinggi dibandingkan kelompok yang lain. Peningkatan kadar kolesterol total penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Olatunji yang memberikan ekstrak rosela merah dan rosela hijau, masing-masing dengan dosis 1 dan 1,5 mg/kg berat badan tikus selama 28 hari. Penelitian tersebut mendapatkan hasil terdapat penurunan kadar kolesterol total yang bermakna baik pada kelompok rosela merah maupun rosela hijau pada dosis 1,5 mg/kg berat badan.¹⁹ Begitu pula penelitian Hirunpanich yang memberikan ekstrak rosela dalam dosis 250 mg/kg, 500 mg/kg dan 1000 mg/kg selama 6 minggu menunjukkan penurunan kadar kolesterol.⁹ Penelitian ini digunakan seduhan kelopak rosela seberat 1370 mg dalam 4,5 ml sebanyak dua kali sehari, yang bila dikonversi dalam ekstraksi sekitar 20-30% dari berat keringnya yaitu berkisar 274 mg-411 mg per kalinya. Dosis tersebut lebih kecil dibandingkan dosis rosela yang digunakan pada penelitian Olatunji maupun Hirunpanich, sehingga kemungkinan terjadi perbedaan hasil. Kemungkinan lain pada penelitian ini digunakan rosela yang diseduh dalam air hangat sehingga senyawa aktif yang terserap lebih rendah dibandingkan rosela yang diberikan dalam bentuk ekstrak.

Kemungkinan lain yang menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total setelah pemberian rosela pada penelitian ini adalah adanya perbedaan aktivitas enzim *cholesterol ester transfer protein* (CETP) antara tikus dan manusia. Enzim berfungsi untuk mengkatalisis pergerakan ester kolesterol dari HDL ke lipoprotein densitas rendah lainnya. Ester kolesterol tersebut masuk ke hati melalui reseptor LDL atau LRP (*LDL-receptor-related protein*). Pada tikus, aktivitas CETP sangat minimal dan jumlahnya juga sangat sedikit dibandingkan pada manusia. Penelitian Oschry pada lipoprotein plasma tikus *in vitro* menunjukkan rendahnya kadar ester kolesterol pada VLDL dan LDL tikus. Hanya sekitar 10% apoB dan kurang dari 5% ester kolesterol yang terkandung dalam LDL berasal dari VLDL, sedangkan pada manusia hampir seluruh apoB yang terkandung dalam VLDL berhubungan dengan LDL. Ester kolesterol yang menumpuk pada HDL akan terbawa ke hati dan mempengaruhi kadar kolesterol di hati. Tingginya kadar kolesterol di hati akan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol plasma. Penumpukan ester kolesterol dapat disimpan menjadi jaringan adiposa yang juga meningkatkan kadar kolesterol plasma.²⁰⁻²³

Simvastatin dosis 0,4 mg per hari ternyata juga tidak mampu mempengaruhi kadar kolesterol total pada tikus secara bermakna. Pelarutan simvastatin dalam metil selulosa diduga mempunyai pengaruh dalam absorpsi simvastatin. Penelitian pada tikus dan anjing yang diberikan diet metil selulosa dalam beberapa dosis selama 90 hari ternyata tidak memiliki efek toksik, tidak menimbulkan kematian, tidak menimbulkan perubahan berat badan, maupun hematologi.²⁴ Metil selulosa ini tidak diabsorpsi pada saluran cerna sehingga langsung diekskresikan melalui tinja.²⁵ Kemungkinan simvastatin yang terlarut secara homogen dalam larutan metil selulosa, tidak sepenuhnya dapat diabsorpsi dengan baik pada saluran cerna, sehingga pada penelitian ini kadar kolesterol total mengalami peningkatan.

Penelitian di Iran dengan memberikan simvastatin pada tikus hiperkolesterolemia ternyata mampu menurunkan kadar kolesterol dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan kadar kolesterol serum pada penelitian tersebut adalah sebesar 29% dibandingkan kelompok kontrol. Dosis yang digunakan pada penelitian tersebut lebih tinggi dibandingkan pada penelitian ini yaitu 20 dan 40 mg/kg, sehingga kemungkinan perbedaan dengan penelitian ini adalah kurangnya dosis yaitu hanya 0,4 mg/kg simvastatin sesuai dengan konversi dosis lazim. Kemungkinan kurangnya dosis tersebut menyebabkan efek hambatan terhadap HMG CoA reduktase menjadi belum tampak, sehingga kadar kolesterol pada penelitian ini cenderung meningkat.²⁶

Perubahan kadar kolesterol LDL sebelum dan sesudah perlakuan pada semua kelompok tidak ada yang bermakna. Penelitian Hirunpanich yang mempelajari efek hipolipidemik rosela pada tikus selama 6 minggu ternyata mendapatkan hasil adanya penurunan kolesterol LDL yang bermakna baik pada tikus yang diberi ekstrak rosela 500 mg/kg maupun yang diberi ekstrak 1000 mg/kg.⁹ Penggunaan rosela yang telah diekstrak kemungkinan bahan aktifnya diabsorpsi lebih mudah dan cepat sehingga mempengaruhi kadar kolesterol, mengingat dalam rosela terkandung senyawa polifenol, beta karoten dan vitamin C.¹⁰ Penelitian ini menggunakan rosela sebanyak 1370 mg per kali (bila dikonversi menjadi ekstraksi sekitar 274-411 mg) yang langsung diseduh dalam air hangat yang kemungkinan kandungan bahan aktifnya lebih kecil daripada yang digunakan oleh Hirunpanich.

Pemberian simvastatin pada penelitian ini menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol LDL yang tidak bermakna. Kemungkinan adalah tidak semua *3-hydroxy 3 methyl glutaryl coenzyme A* (HMG CoA) reduktase yang berada di hati mampu diinhibisi oleh simvastatin. Inhibisi HMG CoA reduktase menyebabkan penurunan transformasi HMG CoA menjadi mevalonat yang merupakan salah satu mekanisme dalam sintesis kolesterol. Penurunan kadar kolesterol di hati menyebabkan stimulasi terhadap reseptor LDL (*up regulation*) sehingga kadarnya meningkat di permukaan hati. Reseptor LDL ini berfungsi sebagai *clearance* kolesterol LDL, sehingga bila kadarnya meningkat, maka akan menyebabkan peningkatan *clearance* kolesterol LDL plasma.^{27,28} Kadar kolesterol LDL plasma akan menurun, namun pada penelitian ini diduga penurunan tersebut belum maksimal.

Kelompok kontrol yang hanya diberi pakan standar mempunyai rerata kolesterol HDL yang berbeda bermakna dengan kelompok perlakuan baik yang diberikan rosela maupun simvastatin. Namun perubahan kadar kolesterol HDL sebelum dan sesudah perlakuan baik pada kelompok K, kelompok P1 dan kelompok P2 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pada kelompok P1 terjadi peningkatan kadar kolesterol HDL yang tidak bermakna antara sebelum dan setelah perlakuan. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Zarrabal yang memberikan ekstrak rosela dengan dosis 5%, 10% dan 15% selama 4 minggu pada tikus yang diberi diet tinggi kolesterol ternyata mendapatkan hasil bahwa rosela pada ketiga dosis yang berbeda tidak dapat mempengaruhi kadar kolesterol HDL.⁸ Demikian pula penelitian Hirunpanich pada tikus hiperkolesterolemi yang diberikan rosela dengan dosis 250 mg/kg, 500 mg/kg dan 1000 mg/kg selama 6 minggu ternyata tidak berpengaruh terhadap kadar kolesterol HDL.⁹

Pada kelompok P2 menunjukkan adanya peningkatan kadar kolesterol HDL namun tidak bermakna. Peningkatan kadar kolesterol HDL pada penelitian ini diduga antara lain merupakan konsekuensi dari efek hambatan simvastatin terhadap HMG CoA reduktase pada sintesis kolesterol di hati. Adanya degradasi kolesterol LDL di perifer menyebabkan kolesterol yang kembali ke hati meningkat dan hal tersebut menyebabkan peningkatan kolesterol HDL. Kurangnya dosis dan lama pemberian simvastatin pada penelitian ini menyebabkan efek yang timbul menjadi kurang tampak. Penelitian yang dilakukan oleh Gudipati mendapatkan hasil adanya peningkatan kadar kolesterol HDL pada tikus wistar yang diberi simvastatin 80 mg/hari selama 7 hari.²⁹

Kadar ApoB setelah perlakuan pada penelitian ini menunjukkan bahwa baik simvastatin maupun rosela pada penelitian ini sama-sama tidak memiliki pengaruh terhadap kadar ApoB. Kandungan polifenol dalam rosela diduga juga berpengaruh terhadap kadar ApoB. Penelitian Seigo B pada pasien hiperkolesterolemi yang dibagi dalam tiga kelompok dan diberikan diet mengandung polifenol yang berbeda yaitu 141 mg, 211 mg dan 281 per hari selama 4 minggu menunjukkan penurunan kadar ApoB yang bermakna pada semua kelompok.³⁰ Kandungan polifenol pada penelitian ini adalah 110 mg/g yang lebih kecil dari penelitian Seigo B, sehingga kemungkinan tidak berpengaruh terhadap kadar apoB.

SIMPULAN

Pemberian teh rosela dengan berat rata-rata 1,37 gram yang dikonsumsi dua kali per hari lebih efektif dalam menurunkan kadar trigliserid serum tikus hiperkolesterolemi dibandingkan pemberian 0,4 mg simvastatin. Pemberian teh rosela dosis lazim dan pemberian simvastatin dosis 0,4 mg sama tidak efektifnya dalam menurunkan kadar kolesterol LDL, kadar apolipoprotein B dan meningkatkan kadar kolesterol HDL.

Ucapan terima kasih

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. Endang Purwaningsih, MPH, SpGK almarhum yang telah memberikan arahan, bimbingan, dukungan dan semangat bagi penulis hingga penelitian ini terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Riset kesehatan dasar 2007. Jakarta : Balitbang Depkes RI 2008.
2. WHO. Cardiovascular diseases. 2005. diakses tanggal 6 Juli 2009. Available from: http://www.who.int/topics/cardiovascular_disease/en/.
3. Adam JM. Dislipidemia. Dalam: Sudoyo W, Alwi I, Simadibrata. Ilmu Penyakit Dalam Jilid III. Ed 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2007:1926-32.
4. Leon SA, Brunas UG. Dyslipidemia and risk of coronary heart disease: role of lifestyle: Approaches for Its Management. J Am Life Med 2009;10(10):1-17.
5. Chien, Hsu, Su. Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in Chinese. J lipid Res 2007;48:2499-505.
6. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced nutrition and human metabolism. Ed 4. USA: Thomson wadsworth, 2005:132-50.
7. Grundy. The issue of statin safety: where do we stand? Circulation 2005;111:3016-9.
8. Carvajal-Zarrabal O, Waliszewski SM, Baaradas-Dermitz DM, Orta-Flores Z, Hayward-Jones PM, Nolasco-Hipolito C, et al. The consumption of *Hibiscus sabdariffa* dried calyx ethanolic extract reduced lipid profile in rats. Plant Food Hum Nutr 2005;60:153-9.
9. Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, Bunyaphatsara N, Sato H, Herunsale A, et al. Hypocholesterolemic and antioxidant effect of aqueous extracts from the dried calyx of *hibiscus sabdariffa* L. In hypercholesterolemic rats. J Ethnopharmacol 2006;103:252-60.
10. Maryani H, Kristina L. Khasiat dan manfaat rosela. Jakarta Selatan: Agromedia; 2008.
11. Smith JS, Mangkoewidjojo S. Pemeliharaan, pembiakan, dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis. Jakarta: UI-Press; 1988:37-49.
12. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies A practical manual. Geneva: WHO; 1991.
13. Dimitriou SR, Duvillard SP, Paulwebber B, Stadlmann M, Linda M, Peak K, et al. Nine months aerobic fitness induced changes on blood lipids and lipoprotein in untrained subjects versus controls. Eur J Appl Physiol 2007;99:291-99.
14. Pau-Ling, Yusuf S, Mohamed S, Umar NA, Mustapha NM. Effect of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) on serum lipids of sprague Dawley rats. Nutr Food Sci 2002;32(5):190-6.
15. Zarrabal C, Jones H, Flores O, Hipolito N, Dermitz B, Uscanga A, et al. Effect of *Hibiscus sabdariffa* L dried calyx ethanol extract on fat absorption-excretion, and body weight implication in rats. J Biomed Biotechnol 2009;1-5.
16. Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, Bunyaphatsara N, Sato H, Herunsale A, et al. Antioxidant effect of aqueous extract from dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn (Roselle) in vitro using rat low-density lipoprotein (LDL). Biol Pharmacol Bull 2005;28(3):481.
17. Tosca L, Kristy L, Fernandez ML. Grape polyphenols decrease plasma triglycerides and cholesterol accumulation in the aorta of ovariectomized guinea pigs. J Nutr 2003;133:2268-72.
18. Kalo MS. Effect of cholesterol biosynthesis inhibitor on some biochemical parameters in normal male rats. Ir J Veter Sci 2009;23(1):5-12.

19. Olatunji L, Adebayo J, Oguntoye O, Nafisat O, Ayodele S, Victoria O. Effects of aqueous extracts of petals of red and green *Hibiscus sabdariffa* on plasma lipid and hematological variables in rats. *Pharm Biol* 2005;43(5): 471-4.
20. Oschry Y, Eisenberg S. Rat plasma lipoproteins: re-evaluation of a lipoprotein system in an animal devoid of cholesteryl ester transfer activity. *J. Lipid Res* 1982; 23:1099-106.
21. Cheema SK, Agellon LB. Metabolism of cholesterol is altered in the liver of C₃H mice fed fats enriched with different C-18 fatty acids. *J Nutr* 1999; 129:1718-24.
22. Krause BR, Phares F, Serbin V, Krause L, Hartman A. Adipocyte cholesterol storage: effect of experimental hypercholesterolemia in the rat. *J Nutr* 1979;109:2213-25.
23. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson. Recommendations for management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease : 2003 update. *CMAJ* 2003;168(9):921-4.
24. McColister SB, Kociba RJ, McColister DD. Dietary feeding studies of methylcellulose and hydroxypropyl-methylcellulose in rats and dogs. *Food Chem Toxicol* 1973;11:943-53.
25. Ganiswara SG, Setiabudi R, Suyatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi, editor. *Farmakologi dan Terapi*. Ed. 4. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1995.
26. Haghighi B, Kharazizadeh M, Attar MA. Possible involvement of hepatic phosphatidate phosphohydrolase in the mechanism of actions of certain antilipemic drugs in rats. *Iran J Pharm Res* 2006; 6 (4):273-8.
27. Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, et al. Target of statin therapy: LDL cholesterol, non HDL cholesterol and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS). *Clin chem* 2009;55(3):473-80.
28. Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins). *Neurology* 2000;54: 790-6. Lans CA. Ethnomedicines used in trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *J Ethnobiol Ethnomed* 2006;2:1-11.
29. Rajyalakshmi G, Reddy ARM, Rajesham VV. A comparative antihyperlipidemic activity of atorvastatin with simvastatin in rats. *The internet journal of pharmacology* 2009;6(2) diakses tanggal 13 April 2010. available from: www.ispub.com/.../a_comparative_antihyperlipidemic_activity_of_atorvastatin_with_simvastatin_in_rats.html
30. Seigo B, Natsume M, Yasuda A, Nakamura Y, Tamura T, Osakabe N. Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentration are altered in normo and hypercholesterolemic human after intake of different level of cocoa powder. *J Nutr* 2007;137:1436-41.